

PCT/JP2004/014774

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年10月 6日

出願番号  
Application Number: 特願2003-346858

[ST. 10/C]: [JP2003-346858]

出願人  
Applicant(s): 株式会社オフテクス

REC'D 09 DEC 2004

WIPO

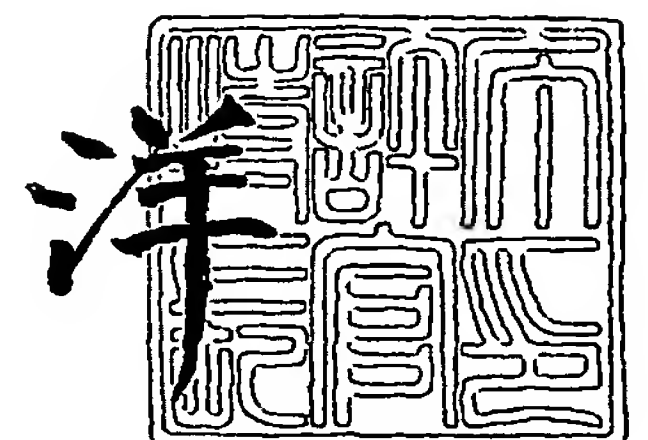
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】	特許願
【整理番号】	JP48-A
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61K 31/19 A61P 27/02
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 株式会社オフテクス研究所内
【氏名】	梅田 謙
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 株式会社オフテクス研究所内
【氏名】	渋谷 倫子
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 株式会社オフテクス研究所内
【氏名】	岡田 正司
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県豊岡市神美台 1 5 6 - 5 株式会社オフテクス研究所内
【氏名】	中村 滋
【特許出願人】	
【識別番号】	595149793
【氏名又は名称】	株式会社オフテクス
【代表者】	米田 豊秋
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	094180
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

3-ヒドロキシ酪酸および／またはその塩類を有効成分とし、且つ眼の乾燥抑制効果を有することを特徴とする眼科用組成物。

## 【請求項 2】

眼の乾燥抑制効果が、涙液層の安定性改善によるものであることを特徴とする請求項 1 記載の眼科用組成物。

## 【請求項 3】

眼の乾燥抑制効果が、涙液の分泌量の増加によるものであることを特徴とする請求項 1 記載の眼科用組成物。

## 【請求項 4】

眼の乾燥抑制効果が、涙液の保持性向上によるものであることを特徴とする請求項 1 記載の眼科用組成物。

## 【請求項 5】

3-ヒドロキシ酪酸の塩類が、ナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 記載の眼科用組成物。

## 【請求項 6】

3-ヒドロキシ酪酸および／またはその塩類の濃度が、0.01～10 w/v %である請求項 1 記載の眼科用組成物。

## 【請求項 7】

3-ヒドロキシ酪酸および／またはその塩類の濃度が、0.1～3 w/v %である請求項 1 記載の眼科用組成物。

## 【請求項 8】

眼科用組成物が、点眼剤、洗眼剤および眼軟膏剤から選ばれるいずれかの剤型であることを特徴とする請求項 1～請求項 7 のいずれかに記載の眼科用組成物。

## 【請求項 9】

請求項 1～請求項 8 のいずれかに記載の眼科用組成物を投与することによる、眼の乾燥抑制方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物に関する。さらに詳しくは、生体成分である 3-ヒドロキシ酪酸および／またはその塩類を有効成分として含有する眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

涙液は、眼球の最外層を覆う厚さ  $7\mu\text{m}$  の薄い液層である。この涙液は外側から、油層・水層・ムチン層の 3 層構造より構成される。この涙液各層には、例えば、ラクトフェリン、リゾチーム、IgA、IgG およびアルブミン等のタンパク質、ワックス、コレステロール、糖質、ムチン等の種々の成分が含まれている。そして、これら成分が互いに影響しあって、水分の蒸発防止、ウイルスや細菌等の感染防御、涙液層の安定性等の作用に寄与している。

【0003】

また、涙液は、角膜および結膜からなる眼球表面を覆って、角結膜の湿潤性を保持し乾燥を防ぐと同時に、角膜表面を平滑に保ち、鮮明な像を見るための透明な光学透光体としての機能も有している。さらに、異物混入時や角結膜の細胞老廃物に対しては、それらを洗い流す役割をしており、加えて、無血管細胞である角膜への酸素、水分および栄養分等の供給源としての機能も有している。

【0004】

このように、涙液は種々の機能を有しているが、近年、エアコンの普及による室内の乾燥やパソコン等の VDT 作業の増大に伴い、眼が乾燥する、眼が疲れる等の症状を訴える、いわゆるドライアイ患者が増加している。また、眼の乾燥に関連する障害としては、ドライアイの他、乾性眼障害、乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スティーブンス・ジョンソン症候群およびシェーグレン症候群等があり、これらの疾患患者も増加しつつある。

【0005】

現在、上記に挙げた症状や疾患を緩和あるいは治療する方法として、人工涙液を点眼することにより、不足した涙液を外部から補充する方法や、涙点を閉鎖する方法等が知られている。しかしながら、いずれの方法もその効果が一時的なものであり、患者の負担が大きいこと、さらには、疾患を根治的に治療できるものではなく、対症療法に過ぎない等の理由により、満足のいくものではなかった。それゆえ、眼の乾燥抑制効果を有し、上記の疾患に伴う眼の乾燥を改善および／または治療することができる眼科用組成物が必要とされていた。

【0006】

これまで、角結膜表面の乾燥を防止する目的で、グルコマンナンを有効成分とする点眼液（例えば、特許文献 1 参照）や、トリメチルグリシンを含有してなる眼科用液剤が開示されている（例えば、特許文献 2 参照）。また、 $\beta_2$  アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有する組成物が、乾性眼障害や角結膜障害の治療剤あるいは予防剤として利用できることも開示されている（例えば、特許文献 3 参照）。しかしながら、これらの特許文献には、本発明の有効成分である 3-ヒドロキシ酪酸が、眼の乾燥抑制効果を有するとの記載はない。

【0007】

一方、本発明において有効成分として用いられる 3-ヒドロキシ酪酸は、生体成分として知られており、肝臓で脂肪酸が酸化されることにより生成され、末梢神経においてエネルギー源として用いられることが知られている（例えば、非特許文献 1 参照）。これまで、出願人は、3-ヒドロキシ酪酸を有効成分とする角膜に適用する治療剤として、角膜上皮損傷治療剤（例えば、特許文献 4 参照）および角膜混濁抑制剤（例えば、特許文献 5 参

照)を提案している。しかしながら、3-ヒドロキシ酪酸の眼の乾燥抑制効果についての報告はない。

【特許文献1】特開平6-345653号公報

【特許文献2】特開2000-281563号公報

【特許文献3】再公表WO01/041806号公報

【特許文献4】特開平10-265378号公報

【特許文献5】特開2001-89366号公報

【非特許文献1】山科郁男監修、「レーニンジャーの新生化学(上)」、第2版、廣川書店、1993年4月15日、p625-626

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物を提供することにある。さらに詳しくは、生体成分である3-ヒドロキシ酪酸および/またはその塩類を有効成分として含有する眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明によれば、本発明の上記目的および利点は、以下により達成される。

(1) 3-ヒドロキシ酪酸および/またはその塩類を有効成分とし、且つ眼の乾燥抑制効果を有することを特徴とする眼科用組成物。

(2) 眼の乾燥抑制効果が、涙液層の安定性改善によるものであることを特徴とする上記(1)記載の眼科用組成物。

(3) 眼の乾燥抑制効果が、涙液の分泌量の増加によるものであることを特徴とする上記(1)記載の眼科用組成物。

(4) 眼の乾燥抑制効果が、涙液の保持性向上によるものであることを特徴とする上記(1)記載の眼科用組成物。

(5) 3-ヒドロキシ酪酸の塩類が、ナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩からなる群より選ばれる少なくとも1種である上記(1)記載の眼科用組成物。

(6) 3-ヒドロキシ酪酸および/またはその塩類の濃度が、0.01~10w/v%である上記(1)記載の眼科用組成物。

(7) 3-ヒドロキシ酪酸および/またはその塩類の濃度が、0.1~3w/v%である上記(1)記載の眼科用組成物。

(8) 眼科用組成物が、点眼剤、洗眼剤および眼軟膏剤から選ばれるいずれかの剤型であることを特徴とする上記(1)~上記(7)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(9) 上記(1)~上記(8)のいずれかに記載の眼科用組成物を投与することによる、眼の乾燥抑制方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明の眼科用組成物は、生体成分である3-ヒドロキシ酪酸および/またはその塩類を有効成分として含有することにより、眼の乾燥抑制効果を有することができる。さらに詳しくは、該組成物を用いることにより、涙液層の安定性改善、涙液の分泌量の増加および涙液の保持性向上の少なくともいずれか1つの効果が得られ、眼の乾燥抑制効果を有することができる。それゆえ、例えば、ドライアイ、乾性眼障害、乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スティーブンス・ジョンソン症候群およびシェーグレン症候群等の疾患に伴う眼の乾燥を改善および/または治療することが期待できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の眼科用組成物は、眼の乾燥抑制効果を有する。本発明において、眼の乾燥抑制効果とは、涙液層の安定性改善、涙液の分泌量の増加および涙液の保持性向上の少なくとも



もいずれか 1 つの効果を有することを意味する。以下に、それぞれの効果について説明する。

【0 0 1 2】

【0012】  
本発明において、涙液層の安定性改善とは、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液を構成する油層、水層およびムチン層の少なくともいずれか1つの層の安定性が改善することを意味する。これらの各層は、それぞれが涙液の安定性に重要な機能を有している。具体的には、油層は水層全体を覆うことにより水分の蒸発を抑える役割や、眼瞼から涙液が流出しないようなバリアード機能を有している。中間層である水層は、油層とムチン層の間に存在することにより間接的に水層の減少を防止する役割を担っている。最も角膜に近いムチン層は、疎水性である角膜上皮の表面を覆うことにより角膜上皮を親水性に変えて、涙液が直ちに角膜上から消退しないよう、安定して眼の表面に保持できるように機能している。通常、長時間眼を開けた状態では、涙液は角膜表面上から蒸発し、涙液が途切れドライスポットを生じるが、本発明の眼科用組成物を用いることにより、油層、水層およびムチン層の少なくともいずれか1つの層の安定性が改善し、ドライスポットの出現を抑制することが可能となる。すなわち、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液層の安定性が改善し、眼の乾燥抑制効果が得られる。

【 0 0 1 3 】

【0013】  
本発明において、涙液の分泌量の増加とは、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液そのものおよび／または涙液に含まれる成分の分泌量が増加することを意味する。具体的には、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液そのものおよび／またはラクトフェリン、リゾチーム、IgA、IgGおよびアルブミン等のタンパク質、ワックス、コレステロール、糖質、ムチン等の涙液に含まれる成分のうち少なくとも1つの分泌量が増加する。なお、これらの涙液に含まれる成分は、水分の蒸発防止等の機能等を有する。すなわち、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液の分泌量が増加し、その結果として眼の乾燥抑制効果が得られる。

【 0 0 1 4 】

【0014】  
本発明において、涙液の保持性向上とは、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液が長時間角膜表面上に保持されることを意味する。すなわち、本発明の眼科用組成物を用いることにより、涙液の蒸発や排出が抑制され、涙液が角膜表面上に保持されることから、その結果として眼の乾燥抑制効果が得られる。

【0 0 1 5】

【0015】  
本発明の眼科用組成物は、眼の乾燥抑制効果を有しているため、該組成物を用いることにより、涙液の量的異常や質的異常をきたした状態を改善および／または治療するのに有効である。具体的には、本発明の眼科用組成物は、涙液の量的異常や質的異常に伴う、眼の乾き、異物感、眼の不快感および眼の疲れ等の不快症状の改善に有用である。また、例えば、ドライアイ、乾性眼障害、乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スティーブンス・ジョンソン症候群およびシェーグレン症候群等の疾患に伴う眼の乾燥を改善および／または治療を期待して利用することができる。

【0 0 1 6】

【0016】  
本発明の有効成分である3-ヒドロキシ酪酸は、その化学構造式のC3位の立体配置につき、D-体、D, L-ラセミ体およびL-体があることが知られている。また、3-ヒドロキシ酪酸の塩類は、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩からなる群より選ばれる少なくとも1種が適宜選択される。これら3-ヒドロキシ酪酸および／またはその塩類は、適宜単独であるいは2種類以上併用することができる。本発明の眼科用組成物における3-ヒドロキシ酪酸および／またはその塩類の濃度は、患者の年齢や症状の程度、またはその用途に応じて適宜決定されるが、0.01～10 w/v %の範囲であるのが好ましく、より好ましくは0.05～5 w/v %、さらには0.1～3 w/v %の範囲にあるのが特に好ましい。

【0 0 1 7】

【0017】  
本発明において眼科用組成物とは、眼局所における疾患の治療や予防を目的として投与

される医薬組成物を意味する。それゆえ、その剤型としては、非経口投与製剤である点眼剤、洗眼剤および眼軟膏剤等から選ばれるいずれかの剤型が好ましく、特に点眼剤とするのが好ましい。なお、それ以外にも、眼局所の疾患の治療や予防を目的として投与されるものであれば、例えば、経口投与製剤のような眼局所に直接投与しない製剤であっても特に差し支えない。

#### 【0018】

本発明の眼科用組成物は、有効成分として3-ヒドロキシ酪酸を含有していればよく、3-ヒドロキシ酪酸による眼の乾燥抑制効果を妨げない限り、さらに必要に応じて、各種成分を含有させることができる。そのような成分としては、例えば、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合には、点眼剤の安定性およびさし心地の良さを得ることを目的として、必要に応じて緩衝剤、等張化剤、安定化剤、粘稠化剤、pH調整剤等の各種添加物およびその他の成分等を含有することができる。なお、これらの各種成分は単独であるいは2種類以上適宜含有することができ、多くの場合その方が好ましい。

#### 【0019】

上記緩衝剤は、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合に、該点眼剤のpHを安定化する目的等で含有することができる。該緩衝剤としては、一般に点眼剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、ホウ酸、クエン酸、リン酸、酒石酸、グルコン酸、酢酸、炭酸およびそれらの塩等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。これら緩衝剤の濃度としては、0.001~5w/v%であるのが好ましく、0.01~1w/v%であるのがより好ましい。

#### 【0020】

上記等張化剤は、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合に、該点眼剤の浸透圧を調整する目的等で含有することができる。該等張化剤としては、一般に点眼剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび硫酸マグネシウム等からなるアルカリまたはアルカリ土類金属塩の如き無機塩、およびグルコース、マンニトール、ソルビトール、キシリトリール、デキストランおよびグリセリン等の糖質等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。これら等張化剤の濃度としては、0.001~5w/v%であるのが好ましく、0.01~3w/v%であるのがより好ましい。

#### 【0021】

上記安定化剤は、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合に、該点眼剤の有効成分を安定化する目的等で含有することができる。該安定化剤としては、一般に点眼剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、エデト酸ナトリウム、シクロデキストリン、亜硫酸塩、クエン酸/塩、およびジブチルヒドロキシルエン等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。これら安定化剤の濃度としては、0.001~5w/v%であるのが好ましく、0.01~1w/v%であるのがより好ましい。

#### 【0022】

上記粘稠化剤は、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合に、該点眼剤の粘度を調整する目的等で含有することができる。該粘稠化剤としては、一般に点眼剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびポリビニルアルコールなどのポリオール類、トレハロース、シュクロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびシクロデキストリン等の糖質類、カルボキシビニルポリマー、クエン酸塩およびエデト酸塩等のポリカルボン酸/塩等が挙げられ、その他キサンタンガム、ローカーストビーンガム、ゲランガムおよびカラギーナン類等の多糖類、ヒアルロン酸/塩、ポビドンおよびヒマシ油等も含有することができる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。これら粘稠化剤の濃度としては、0.001~10w/v%であるのが好ましく、0.01~5w/v%であるのがより好ましい。



## 【0023】

上記 pH 調整剤は、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合に、該点眼剤の pH を調整する目的等で含有することができる。該 pH 調整剤としては、一般に点眼剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩酸、クエン酸、ホウ酸、リン酸、酢酸、酒石酸およびそれらの塩等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。本発明の眼科用組成物は、これら pH 調整剤を適量添加し、目的の pH に調整する。

## 【0024】

上記その他の成分は、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合に、各成分に応じた効果を付与する目的等で含有することができる。その他の成分としては、一般に眼科用剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、充血除去剤、消炎・収斂剤、抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤、ビタミン類、アミノ酸類、サルファ剤、清涼化剤および縮瞳剤等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。なお、これらの成分を含有する際には、患者の年齢や症状等に応じて、本発明の有効成分である 3-ヒドロキシ酪酸の眼の乾燥抑制効果に影響がでない成分・濃度であることを確認して使用するのが好ましい。

## 【0025】

一方、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合には、該点眼剤に防腐効果を持たせる目的で防腐剤を含有することもできる。該防腐剤としては、一般に点眼剤として用いられているものであれば特に差し支えなく、例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンもしくはブチルパラベン等のパラベン類、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、第4級アンモニウム性陽イオン界面活性剤および塩酸クロルヘキシジン等のカチオン系防腐剤等が挙げられる。第4級アンモニウム性陽イオン界面活性剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよび塩化セチルピリジニウム等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、2種類以上併用することもできる。これら防腐剤の濃度としては、0.0001~0.1 w/v %であるのが好ましく、0.001~0.05 w/v %であるのがより好ましい。

## 【0026】

しかしながら、一般に涙液の量的異常や質的異常液により生じる眼障害がある場合には、防腐剤を含有する点眼剤を点眼することにより、さらに障害が悪化する可能性があるため、防腐剤は含有しない方がより好ましい。また、眼障害を生じていない場合であっても、頻回点眼を必要とする場合には、同様に防腐剤により眼障害を生じる可能性があるため、防腐剤を含有しない方がより好ましい。なお、防腐剤を含有しない場合には、本発明の点眼剤を、1回の使用で使い捨てるタイプの容器、いわゆる「ディスポ容器」に充填するのが好ましい。

## 【0027】

また、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合には、各種配合成分を組み合わせた後、pH を調整することが好ましい。pH の範囲としては、点眼剤として許容される範囲であれば特に制限はなく、例えば、pH 4~10 とするのが好ましく、pH 6~8.5 がより好ましい。pH 4 以下の酸性および pH 10 以上のアルカリ性領域では眼刺激や眼障害を生じる可能性があるので好ましくない。

## 【0028】

また、本発明の眼科用組成物を点眼剤とする場合、該組成物の浸透圧としては、点眼剤として許容される範囲であれば特に制限はなく、例えば、100~600 mOsm が好ましく、150~500 mOsm がより好ましい。

## 【0029】

本発明の眼科用組成物は、一般に知られている方法に従って調製することができる。通常、上記各種配合成分等を精製水（必要に応じて滅菌精製水）に順次溶解して調製するこ



とができる。例えば、点眼剤とする場合であれば、まず、粘稠剤を含有する場合には粘稠剤を滅菌精製水に溶解し、次いで有効成分および各種配合成分を溶解し、必要な場合は pH を調整した後、ポリエチレンテレフタレート製の容器等は無菌充填することにより得られる。

#### 【0030】

本発明の眼科用組成物は、眼科的に許容される範囲であれば投与量が特に制限されるものではない。例えば、上記の如き点眼剤の形態で用いる場合には、通常 1 回につき 1～3 滴を 1 日 1 回～20 回、特には 1 回～10 回投与することが好ましい。

#### 【0031】

以下、本発明を実施例および比較例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例 1】

#### 【0032】

##### (I) 涙液層の安定性改善効果について

以下のように、低湿度環境下にてラットに向けて送風を行い、このラットを用いて本発明の有効成分である D-3-ヒドロキシ酪酸（以下 HBA と略す）の涙液層の安定性改善効果を調べた。

#### 【0033】

##### (1) 使用動物

被験動物として、照明下 12 時間および暗室下 12 時間、室温  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度  $60 \pm 10\%$  の環境を維持した飼育室にて、4 日間馴化させた 8 週齢の雌性 SD ラットを用いた。

#### 【0034】

##### (2) ラットの作製方法

馴化飼育後、ラットを室温  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度  $28 \pm 2\%$  に維持した低湿度環境下に搬入し、ラットに扇風機にて風速  $2 \sim 4 \text{ m/s}$  の送風を行った。この送風は、ラットが正面から風を受けるようにラットを固定した状態で 8 時間、さらに、ラットが自由に動くことができる状態で 16 時間行った。これを連続して 5 日間行った。

#### 【0035】

##### (3) 試験薬の調製および点眼方法

本発明に係わる組成物として、HBA をリン酸緩衝溶液（以下 PBS と略す）に溶解し、 $1 \text{ w/v}\%$  とした点眼液を調製した。また、比較液として、PBS のみの点眼液を用いた。なお、各点眼液は、pH 7.0、浸透圧  $300 \text{ mOsm}$  となるように調製した。各種の点眼液は、ラットを低湿度環境下に搬入し、ラットを固定した状態で送風を開始した直後に 1 回目の点眼を行い、その後 1 時間おきに、計 9 回行った。2 日目以降についても、ラットを固定した状態で送風を開始した直後に 1 回目の点眼を行った。これを 5 日間行った。

#### 【0036】

##### (4) 涙液層の観察および評価方法

5 日目の最後の点眼終了後に、ラットにジエチルエーテルで全身麻酔を行い、強制的に瞬目させた後開眼し、直後の涙液層をドライアイ観察装置「DR-1」（興和社製）を用いて観察し、観察像をビデオにて録画した。観察像は画像解析ソフトである「NIH image（バージョン 1.53）」（NIH 社製）を用いて解析し、単位面積あたりのドライスポット出現面積 [ドライスポット出現面積 (pixel) / 角膜の面積 (pixel)] を求めた。その面積を換算式 ( $1 \text{ pixel} = 0.0000195 \text{ mm}^2$ ) を用いて、角膜の単位面積あたりのドライスポット面積 [ドライスポット出現面積 ( $\text{mm}^2$ ) / 角膜の面積 ( $\text{mm}^2$ )] を算出し評価した。その結果を図 1 に示す。なお、HBA 点眼および PBS 点眼それぞれの条件につき 4 匹 8 眼作製し、評価を行った。

#### 【0037】

図 1 の結果より、本発明の有効成分である HBA を含有する点眼液を点眼したラットの

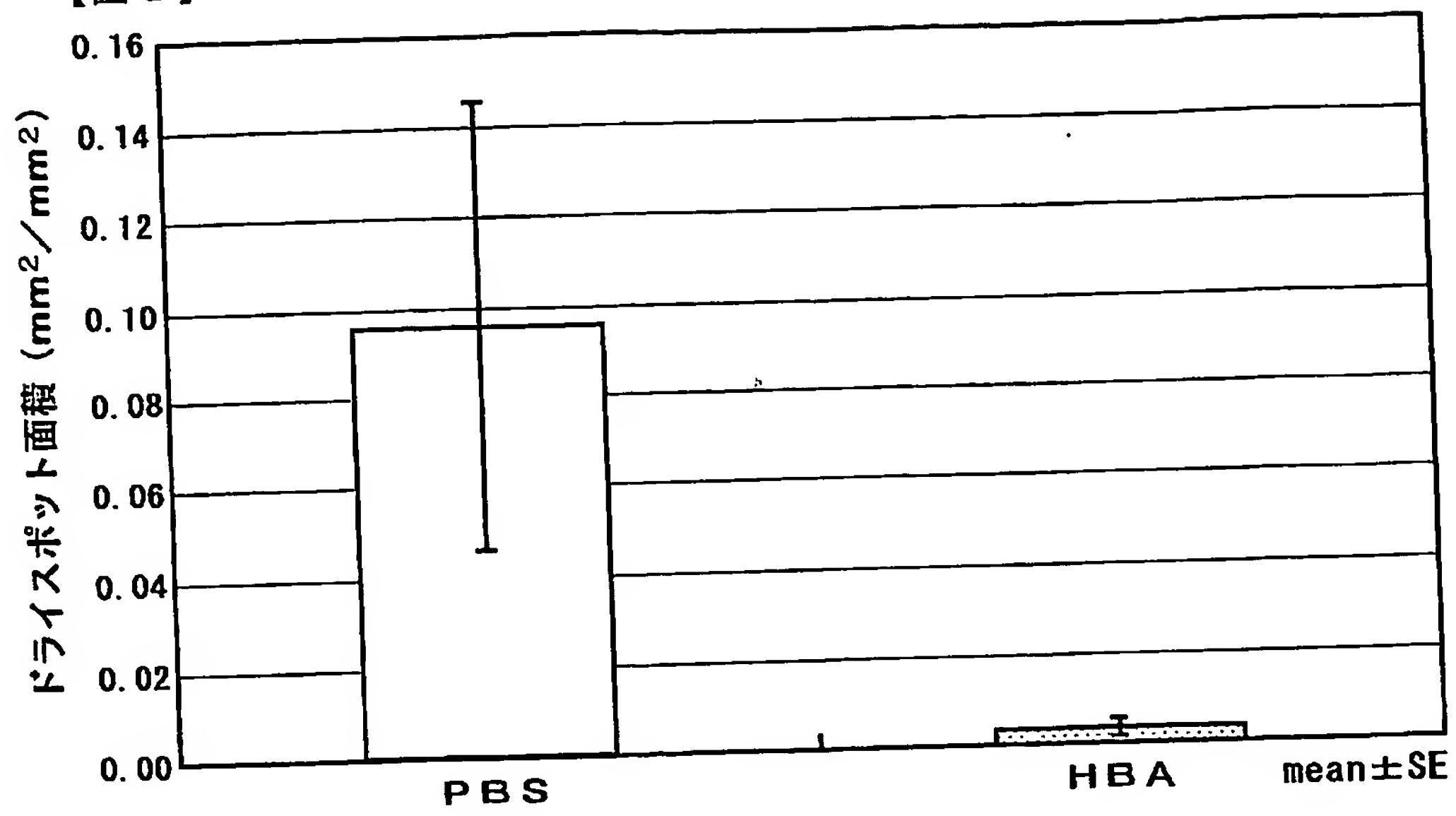
涙液層においては、ドライスポットがわずかに出現している程度であるが、比較液を点眼したラットの涙液層においては、約30倍の大きさのドライスポットが出現することが明らかとなった。これは、低湿度環境下にて送風を行ったラットでは、PBS点眼を行っても涙液層は安定化せず、瞬目後すぐに涙液が角膜上より消退してしまい、ドライスポットが出現することを意味している。一方、同条件で作製したラットに、本発明の有効成分であるHBAを含有する点眼液を点眼した場合、ドライスポットの出現面積が縮小したことから、HBAを含有する本発明の眼科用組成物は、涙液層の安定性が改善する効果を有していることが確認された。これはすなわち、本発明の眼科用組成物は、眼の乾燥抑制効果を有することを意味する。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】 HBAおよびPBS点眼による単位面積あたりのドライスポット面積のグラフである。

【書類名】 図面  
【図 1】





## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物を提供する。

【解決手段】 本発明の眼の乾燥抑制効果を有する眼科用組成物は、生体成分である 3-ヒドロキシ酪酸を有効成分として含有することにより達成できる。さらに詳しくは、該組成物を用いることにより、涙液層の安定性改善、涙液の分泌量の増加および涙液の保持性向上の少なくともいずれか 1 つの効果が得られ、眼の乾燥抑制効果を有することができる。また、例えば、ドライアイ、慢乾性眼障害、乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、加齢乾性眼、スティーブンス・ジョンソン症候群およびシェーグレン症候群等の疾患に伴う眼の乾燥を改善および／または治療を期待して利用することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 4 6 8 5 8
受付番号	5 0 3 0 1 6 5 9 6 5 3
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 1 0 月 7 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 10 月 6 日

特願 2 0 0 3 - 3 4 6 8 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 9 5 1 4 9 7 9 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 9 年 9 月 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 9 番 1 号

氏 名

株式会社オフテクス